

- sis. *Tumor Biology*, 2013, 34 (5): 3003-3013.
- [15] Pan WR, Li G, Guan JH. Polymorphisms in DNA repair genes and susceptibility to glioma in a chinese population. *International journal of molecular science*, 2013, 14 (2): 3314-3324.
- [16] Zhang L, Wang Y, Qiu Z, et al. The XRCC1 Arg194Trp polymorphism is not a risk factor for glioma: A meta analysis involving 1,440 cases and 2,562 controls. *Exper Therapeutic Medicine*, 2012, 4 (6): 1057-1062.
- [17] Sun JY, Zhang CY, Zhang ZJ, et al. Association between XRCC1 gene polymorphisms and risk of glioma development: a meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2012, 13 (9): 4783-4788.
- [18] Adel Fahmideh M, Schwartzbaum J, Frumento P, et al. Association between DNA repair gene polymorphisms and risk of glioma: A systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol*, 2014, 16 (6): 807-814.
- [19] Custódio AC1, Almeida LO, Pinto GR, et al. Variation in DNA repair gene XRCC3 affects susceptibility to astrocytomas and glioblastomas. *Genet Mol Res*, 2012, 11 (1): 332-339.
- [20] 胡佳,王雅杰. DNA 修复基因 XRCC3 与肿瘤发生发展及治疗耐受的研究进展. *癌症进展*, 2012, 10 (4): 369-373.
- [21] Wang LE, Bondy ML, Shen H, et al. Polymorphisms of DNA Repair Genes and Risk of Glioma. *Cancer Res*, 2004, 64 (16): 5560-5563.
- [22] Feng Y, Zeng M, Xu Q. Association between XRCC3 T241M polymorphism and glioma risk: a meta-analysis. *Tumor Biology*, 2014, 35 (6): 5589-5592.
- [23] Rodríguez-Hernández I, Perdomo S, Santos-Briz A, et al. Analysis of DNA repair gene polymorphisms in glioblastoma. *Gene*, 2014, 536 (1): 79-83.
- [24] Luo KQ, Mu SQ, Wu ZX, et al. Polymorphisms in DNA Repair Genes and Risk of Glioma and Meningioma. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14 (1): 449-452.
- [25] Liang H, Yan YL, Liu ZM, et al. Association of XRCC3 Thr241Met polymorphisms and gliomas risk: evidence from a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14 (7): 4243-4244.
- [26] Lin J, Kou Y. Association between the Thr241Met polymorphism of X-ray repair cross-complementing group 3 gene and glioma risk: evidence from a meta-analysis based on 4,136 cases and 5,233 controls. *Tumor Biology*, 2014, 35 (1): 425-432.
- [27] Zhao B1, Ye J, Li B, et al. DNA repair gene XRCC3 Thr241Met polymorphism and glioma risk: a meta-analysis. *Exper and Ther Med*, 2013, 6 (6): 438-443.

## 贝伐单抗在抗血管生成方面治疗高级别胶质瘤的进展

丁一鸣 综述 于书卿 审校

首都医科大学附属北京天坛医院神经外科, 北京 100050

**摘要:**高级别胶质瘤是目前脑肿瘤中最常见的恶性肿瘤,尽管采取诸多积极治疗方案,但患者预后仍不理想。目前,抗血管生成药物(特别是血管内皮生长因子 Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)作为术后辅助化疗药物成为研究热点。贝伐单抗能特异性结合血管内皮生长因子,从而使肿瘤内部血管正常化,改善内部微环境,抑制肿瘤生长。本文就贝伐单抗在抗血管生成方面的作用机制以及其在治疗高级别胶质瘤化疗中的疗效进行综述。

**关键词:**贝伐单抗;抗血管治疗;血管正常化;高级别胶质瘤;疗效

胶质母细胞瘤 (Glioblastoma, GBM) 是最常见的原发性脑肿瘤,在脑胶质瘤中占 45%,中位生存期为 8.5 ~ 10 个月。尽管目前的积极治疗方式是手术治疗为主,联合辅助放化疗,但是患者的预后仍不理想<sup>[1]</sup>,一般平均存活仅 9 ~ 12 个

月。随着对于胶质瘤的血管生成机制的深入研究以及血管正常化的提出,抗血管生成药物成为了治疗胶质瘤方案中的热点。本文主要针对贝伐单抗在抗血管生成方面治疗胶质瘤的机制及进展进行描述。

收稿日期:201406-17;修回日期:2014-08-13

作者简介:丁一鸣(1990-)男,硕士,主要从事神经外科学的研究。

## 1 胶质瘤中血管生成机制

血管在胶质母细胞瘤中主要通过三种信号通路生成:①VEGF 信号通路。②Tie2/血管生成素信号通路。③Notch 信号通路。目前临床靶向治疗药物只针对前两种信号通路。而 VEGF 信号通路又是三种通路中最主要也是研究最多的信号通路。研究发现,VEGF 在恶性胶质瘤中呈高度表达(约 96%)<sup>[2]</sup>。且 VEGF 在胶质瘤及其周围组织中均有表达,但在正常组织中几乎不表达<sup>[3]</sup>,特别是 VEGF-A 在胶质母细胞瘤组织中高度表达,这也使得 VEGF 成为了治疗高级别胶质瘤的重要靶点<sup>[4,5]</sup>。Plate 等研究表明,肿瘤血管是通过以下几种方式生成的:①出芽式血管生成。②血管的共选择。③血管套叠。④血管生成拟态。⑤骨髓源性血管生成。⑥肿瘤干细胞衍生的血管生成。⑦骨髓细胞介导的血管生成<sup>[6]</sup>。这些非正常的血管生成方式,致使产生不成熟的血管,从而导致了肿瘤内部血管因缺乏正常生理结构而呈现高渗透性,使得肿瘤组织周围出现水肿、出血、循环障碍以及代谢产物的堆积,影响了肿瘤代谢的微环境,致使肿瘤内部出现缺氧及酸中毒,而微环境的改变(特别是缺氧)又刺激了肿瘤血管的生成。这样就形成了一个肿瘤血管非正常化的恶性循环<sup>[7]</sup>。

## 2 贝伐单抗的作用机制

贝伐单抗是一种重组的人类单克隆 IgG 抗体,可以特异性的拮抗 VEGF(特别是 VEGF-A),阻碍 VEGF-A 与 VEGF 受体(VEGFR1, VEGFR2)结合,从而减少新生血管生成,以抑制肿瘤生长。这种拮抗 VEGF 的效应是可以切除那些不成熟的血管,诱导血管正常化,从而增加了肿瘤内部的灌注以及改善了缺氧的微环境。Fischer 等的研究发现所有患者在贝伐单抗治疗后均出现微血管密度降低,并提出血管的形态在抗血管生成药物治疗前后有变化,治疗后表现出血管正常化<sup>[8]</sup>。一项临床研究表明,胶质母细胞瘤在抗血管治疗后可以增加血灌注量<sup>[9]</sup>。另外,在胶质瘤模型实验中,肿瘤内部的血管正常化可以恢复血脑屏障功能,从而抑制脑水肿的形成<sup>[10]</sup>。以上均表明贝伐单抗对于抗肿瘤血管生成方面的显著效果。

但是,贝伐单抗治疗会引起一些继发机制,导致胶质瘤的复发及恶化。研究表明,在肿瘤内部坏死组织周围存在假栅栏样胶质瘤细胞(pseudopalisading gliomas cells),这种细胞是缺氧介导的肿瘤转

移细胞。这些细胞被证实为处于缺氧条件下,并且试图从低氧微环境中逃逸的肿瘤细胞。当血管正常化后可以促进此类细胞的转移,导致肿瘤复发,被认为是促胶质瘤细胞迁移的关键。同时,在贝伐单抗治疗中原癌基因 C-MET 蛋白的表达增加,被认为是引起侵袭的又一原因。现已证实,在贝伐单抗治疗胶质母细胞瘤过程中 C-MET 蛋白被激活,贝伐单抗在降低 VEGF 水平的同时,降低了磷酸酪氨酸磷酸酶的活性,促进了 C-MET 蛋白磷酸化,其结果导致肿瘤组织促转移表型的形成<sup>[11]</sup>。此外, Grau 等研究发现在使用贝伐单抗治疗 14 天后,内皮细胞缓慢增值了 25%~30%,证实了在胶质瘤细胞中引起了 VEGF-C 和 VEGF-D 的表达。从而认为 VEGF-C&-D 很可能就是抗 VEGF 治疗中致使二次血管再生的促血管生成因子<sup>[12]</sup>。此外,在贝伐单抗治疗过程中,基质金属蛋白酶(MMP)的分泌及表达会增加,其作用为降解细胞外基质以及促进肿瘤的转移。通过使用 MMP 抑制剂可以降低胶质瘤 C 的迁移能力,更证实了 MMP 的上述特点<sup>[13]</sup>。而其他一些如缺氧诱导因子-1(HIF-1)、肌醇酶-1(IRE-1)等因子,在贝伐单抗治疗后肿瘤复发过程中也相继被证实表达增加,其对胶质瘤细胞的侵袭迁移的作用需进一步考证。

## 3 贝伐单抗的治疗效果

### 3.1 贝伐单抗单药治疗高级别胶质瘤

一项统计学调查显示贝伐单抗用于治疗新发高级别胶质瘤(AVAglio 注册 921 例, RTOG 注册 637 例)患者使用前后总生存期 OS 无统计学意义,但明显延长无进展生存期(AVAglio: 10.6 VS 6.2; RTOG: 10.7 VS 7.3)。一个单中心实验应用贝伐单抗 5 mg/kg,每三周一次治疗 14 位复发胶质瘤患者,结果发现 5 人有部分缓解,7 人病情稳定,2 人出现疾病进展,没有出现 3-4 级不良反应,其中位无进展生存期(Progression Free Survival, PFS)3.6 个月及总生存期(overall survival, OS)6.4 个月<sup>[14]</sup>。

一项统计学描述整理出以下资料: Vredenburgh 等研究发现使用贝伐单抗患者 PFS 5.5 个月,6 个月无进展生存率(Progression Free Survival-6, PFS-6)46%, OS 9.6 个月; Bokstein 等研究发现患者 PFS 4.2 个月, PFS-6 25%, OS 7 个月。ALi 等研究发现患者 PFS 5.5 个月, PFS-6 46.2%, OS 6.2 个月。Desjardins 等研究发现患者 PFS 6.9 个月, PFS-6 55%, OS 14.9 个月。Kang 等研究发现患者

PFS 5.1 个月, PFS-6 45.8%, OS 12.6 个月。Poulsen 等研究发现患者 PFS 5 个月, PFS-6 32.4%, OS 6.9 个月。Friedman 等研究发现患者 PFS 5.6 个月, PFS-6 50.5%, OS 8.7 个月。上述研究出现的不良反应主要为出血、血小板减少综合征以及胃肠道反应。<sup>[15]</sup>

Huylebrouck 对 13 位患者进行了贝伐单抗治疗, 剂量为每 2 星期 10mg/kg。患者 PFS 和 OS 分别为 10 周及 25 周期, PFS-6 为 21%。其中有 2 例患者出现 3 级以上不良反应, 分别为皮肤破溃及腹痛<sup>[16]</sup>。Wong 通过对 548 例复发恶性胶质瘤患者研究发现患者 OS 为 9.3 个月, PFS-6 为 45%, 并且发现 5、10、15mg/kg 剂量无明显差异<sup>[17]</sup>。因此, 贝伐单抗作为单药治疗高级别胶质瘤可以延长患者 PFS, 提高 PFS-6, 不良反应较轻, 但对于患者 OS 影响不大。

### 3.2 贝伐单抗联合替莫唑胺治疗高级别胶质瘤

贝伐单抗作为辅助化疗药, 在联合用药中也显示出了不错的效果。Desjardins 等应用贝伐单抗联合替莫唑胺治疗 32 例复发胶质母细胞瘤患者, 结果显示 PFS-6 为 18.8%, PFS 为 15.8 周, OS 为 37 周<sup>[18]</sup>。Mathieu 等通过观察替莫唑胺联合贝伐单抗治疗不同类型的胶质瘤模型后, 结果显示贝伐单抗能增加替莫唑胺抗肿瘤的疗效。一项多中心临床研究表明贝伐单抗联合替莫唑胺同步放疗治疗 70 例胶质母细胞瘤患者, 结果显示相比对照组 (OS 为 21.1 个月, PFS 7.6 个月), 实验组 PFS 延长更有统计学意义 (OS 为 19.6 个月, PFS 为 13.6 个月)<sup>[19]</sup>。

Narayana 等研究中观察 51 例贝伐单抗联合替莫唑胺同步放化疗患者治疗胶质母细胞瘤。结果显示 PFS-6 为 85.1%, 3~4 级不良反应发生率为 19.6%, 5 例患者出现颅内出血<sup>[20]</sup>。总之, 联合替莫唑胺治疗高级别胶质瘤相比于贝伐单抗单药更能延长患者 PFS, 不良反应发生率相对较低, 但对患者 OS 影响并没有统计学差异, 需进一步研究考证。

### 3.3 贝伐单抗联合伊立替康治疗高级别胶质瘤

一项多中心研究通过对 167 例复发胶质母细胞瘤患者使用贝伐单抗联合伊立替康治疗, 效果显示 PFS-6 及 OS 均高于贝伐单抗单药组 (50.3% VS 42.6% 及 9.2 个月 VS 8.7 个月) 主要不良反应为抽搐、中性粒细胞减少症、乏力以及颅内出血<sup>[21]</sup>。Van 等研究显示贝伐单抗联合伊立替康可

以改善患者 PFS (5.6 个月), 少数研究显示延长患者 OS<sup>[22]</sup>。Gil 等评估贝伐单抗联合伊立替康治疗 130 例恶性胶质瘤患者疗效, 其中胶质母细胞瘤患者 OS 为 8.8 个月, PFS 为 5.1 个月, 不良反应主要为乏力、腹泻、血栓栓塞。5 例患者因毒副作用死亡<sup>[23]</sup>。因此, 患者使用贝伐单抗联合伊立替康可改善患者 PFS, 但未能显著提高总生存率, 其是否可以提高生活质量尚有待考证。

### 小结与展望

贝伐单抗作为抗血管生成药物可以使血管正常化, 明显改善肿瘤内部微环境, 增加血管通透性, 抑制脑水肿, 增加其他化疗药物的疗效。诸多结果显示, 贝伐单抗作为单药或者联合用药可以明显延长患者 PFS, 改善患者生活质量, 其 3~4 级不良反应发生率较低, 大多可耐受, 但是对患者 OS 影响并无统计学意义。研究表明, 贝伐单抗联合其他化疗药物治疗高级别胶质瘤效果较好。此外, 目前胶质瘤患者使用贝伐单抗多为 6 个疗程, 对于 6 个疗程以后是否需要再次使用贝伐单抗的文献报道较少, 因此, 贝伐单抗延长患者 OS 的最佳联合治疗方案如何延长患者 OS, 以及 6 个疗程后是否需要再追加 3~6 个月的使用期, 仍需进一步以及大量临床研究以待考证。

### 参 考 文 献

- [1] de Groot JF, Mandel JJ. Update on anti-angiogenic treatment for malignant gliomas. *Curr Oncol Rep*, 2014, 16 (4): 380.
- [2] Liu Y, Zhou Y, Zhang XS, et al. Expression of VEGF and MMP-9 and MRI imaging changes in cerebral glioma. *Oncol Lett*, 2011, 2 (6): 1171-1175.
- [3] Maiuri F, Del Basso De Caro M, Siciliano A, et al. Expression of growth factors in brain tumors: correlation with tumor grade, recurrence and survival. *Clin Neuropathol*, 2010, 29 (2): 109-114.
- [4] Clemessy M, Janzer RC, Lhermitte B, et al. Expression of dual angiogenic/neurogenic growth factors in human primary brain tumors. *J Neurooncol*, 2012, 107 (1): 29-36.
- [5] Dieterich LC, Mellberg S, Langenkamp E, et al. Transcriptional profiling of human glioblastoma vessels indicates a key role of VEGF-A and TGFβ2 in vascular abnormalization. *Pathol*, 2012, 228 (3): 378-390.
- [6] Plate KH, Scholz A, Dumont DJ. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy in malignant gliomas revisited. *Acta Neuropathol*, 2012, 124 (6): 763-775.
- [7] De Bock K, Cauwenberghs S, Carmeliet P. Vessel abnormali-

- zation : another hallmark of cancer? Molecular mechanisms and therapeutic implications. *Curr Opin Genet Dev* ,2011 ,21 ( 1 ) :73-79.
- [ 8 ] Fischer I ,Cunliffe CH ,Bollo RJ ,et al. High-grade glioma before and after treatment with radiation and Avastin : initial observations. *Neuro Oncol* ,2008 ,10 ( 5 ) :700-708.
- [ 9 ] Sorensen AG ,Emblem KE ,Polaskova P ,et al. Increased survival of glioblastoma patients who respond to antiangiogenic therapy with elevated blood perfusion. *Cancer Res* ,2012 ,72 ( 2 ) :402-407.
- [ 10 ] Reis M ,Czupalla CJ ,Ziegler N , et al. Endothelial Wnt / ? - catenin signaling inhibits glioma angiogenesis and normalizes tumor blood vessels by inducing PDGF-B expression. *Exp Med* ,2012 ,209 ( 9 ) :1611-1627.
- [ 11 ] Lu KV , Chang JP ,Parachoniak CA ,et al. VEGF inhibits tumor cell invasion and mesenchymal transition through a MET / VEGFR2 complex. *Cancer Cell* ,2012 ,22 ( 1 ) :21-35.
- [ 12 ] Grau S ,Thorsteinsdottir J ,von Baumgarten L ,et al. Bevacizumab can induce reactivity to VEGF-C and -D in human brain and tumour derived endothelial cells. *Neurooncol* ,2011 ,104 ( 1 ) :103-112.
- [ 13 ] Lucio-Eterovic AK , Piao Y , de Groot JF. Mediators of glioblastoma resistance and invasion during antivasular endothelial growth factor therapy. *Clin Cancer Res* ,2009 ,15 ( 14 ) :4589-4599.
- [ 14 ] Kaloshi G , Brace G ,Rroji A. Bevacizumab alone at 5 mg / kg in an every-3-week schedule for patients with recurrent glioblastomas : a single center experience. *Tumori* ,2013 ,99 ( 5 ) :601-603.
- [ 15 ] Xu T ,Chen J ,Lu Y , et al. Research article Effects of bevacizumab plus irinotecan on response and survival in patients with recurrent malignant glioma : a systematic review and survival-gain analysis. *BMC Cancer* ,2010 ,10 :252.
- [ 16 ] Huylebrouck M ,Lv S ,Duerinck J , et al. An observational study of the first experience with bevacizumab for the treatment of patients with recurrent high-grade glioma in two belgian university hospitals ,*Oncol*.2012 ,2012 :801306.
- [ 17 ] Wong ET , Gautam S , Malchow C ,et al. Bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme : a Meta-analysis. *Natl Compr Canc Netw* ,2011 ,9 ( 4 ) :403-407.
- [ 18 ] Desjardins A , Reardon DA , Coan A , et al. Bevacizumab and daily temozolomide for recurrent glioblastoma. *Cancer* ,2012 ,118 ( 5 ) :1302-1312.
- [ 19 ] Lai A , Tran A , Nghiemphu PL , et al. Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Clin Oncol* ,2011 ,29 ( 2 ) :142-148.
- [ 20 ] Narayana A , Gruber D , Kunnakkat S , et al. A clinical trial of bevacizumab , temozolomide , and radiation for newly diagnosed glioblastoma. *Neurosurg* ,2012 ,116 ( 2 ) :341-345.
- [ 21 ] Friedman HS , Prados MD , Wen PY , et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Clin Oncol* ,2009 ,27 ( 28 ) :4733-4740.
- [ 22 ] Van Meter ME , Kim ES. Bevacizumab : current updates in treatment. *Current Opinion in Oncology* ,2010 ,22 ( 6 ) :586-591.
- [ 23 ] Gil MJ , de Las Peñas R , Reynés G , et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent malignant glioma shows high overall survival in a multicenter retrospective pooled series of the Spanish Neuro-Oncology Research Group ( GEINO ). *Anticancer Drugs* ,2012 ,23 ( 6 ) :659-665.